Actualización en el tratamiento farmacológico del tabaquismo

Dtor. José Javier Lorza Blasco.
Neumólogo de la Fundación Hospital Calahorra.
La Rioja

INTRODUCCIÓN:

El reconocimiento de la nicotina como una droga capaz de provocar una intensa adicción ha conducido al estudio profundo de los mecanismos fisiológicos implicados así como a la investigación y desarrollo de diversos fármacos capaces de incrementar las tasas de abandono. Aquí se expone una sencilla actualización de la información disponible de los tres fármacos para ayudar a dejar de fumar aprobados en nuestro país: Terapia sustitutiva con nicotina, Bupropión y Vareniclina.

TERAPIA SUSTITUTIVA CON NICOTINA (TSN)

MECANISMO DE ACCIÓN:

Hughes et al demostraron que los fumadores mantienen un patrón de consumo de tabaco adaptado para conseguir concentraciones de nicotina plasmática entre 10 y 40 ng/ml evitando concentraciones inferiores que le provocarían síntomas de abstinencia. La terapia sustitutiva con nicotina pretende atenuar estos síntomas eliminado los “valles” de nicotina en plasma evitando también niveles excesivamente rápidos o elevados que pudieran provocar dependencia yatrógena.

FORMAS DE PRESENTACIÓN Y EFICACIA (TSN FRENTE A PLACEBO):)

Datos de la revisión sistemática del grupo de adicción al tabaco de la Cochrane del año 2004[2]:

Chicle	OR: 1.66 (95% CI: 1.52 a 1.81)
Parche	OR: 1.81 (95% CI: 1.63 a 2.02)
Tabletas	OR: 2.05 (95% CI: 1.62 a 2.59)
Spray Nasal (no disponible en España)	OR: 2.35 (95% CI: 1.63 a 3.38)
Inhalador bucal(no disponible en España)	OR: 2.14 (95% CI: 1.44 a 3.18)
GLOBAL	**OR: 1.77 (95% CI: 1.66 a 1.88)**

En general, por tanto se consigue doble tasa de abstinencia en relación a placebo tras un año de seguimiento (Evidencia A).

POSOLOGÍA:

Siguiendo las indicaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR) del año 2003[3]:

TERAPIA SUSTITUTIVA CON NICOTINA (TSN)				
DETERMINACIONES (*)		**OPCIONES TERAPEÚTICAS**		
Nº Cigarrillos/día	Test Fagerström FTND (0-10 pts)	Chicle	Parche 24 h.	Parche 16 h.
10-19	0-3	2 mg 8-10 piezas/día 8-10 semanas	21 mg 4 sem. 16 mg 4 sem.	15 mg 4 sem. 10 mg 4 sem.
20-30	4-6	4 mg/hora 12 semanas	21 mg 4 sem. 16 mg 4 sem. 7 mg 4 sem.	15+10mg 4 sem. 15 mg 4 sem. 10 mg 4 sem.
Más de 30	7-10	4 mg/hora 12 semanas o más	21 mg 6 sem. 16 mg 4 sem. 7 mg 2 sem.	15+10mg 4 sem. 15 mg 4 sem. 10 mg 4 sem.
		Considerar terapia combinada		

(*) En la estadificación prevalece la puntuación en el Test de Fagerström sobre el número de cigarrillos/día. Debe destacarse la gran importancia de la correcta forma de administración de los diferentes preparados. Los pacientes tienden al infratratamiento.

INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y SITUACIONES ESPECIALES:

La única indicación de la TSN es la ayuda para dejar de fumar en sujetos motivados. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del preparado. Cardiopatía isquémica aguda, arritmias graves y niños.

Situaciones especiales y precauciones (valoración individualizada de riesgo-beneficio):

1. **Pacientes con patología cardiovascular**: El riesgo de TSN es inferior al del tabaquismo

2. **Embarazo:** El riesgo de TSN es inferior al del tabaquismo. Eficacia no bien demostrada. Se recomienda reducir dosis, parches de 16 horas y administrar antes de la semana 18 de gestación.

3. **Otras**: HTA no controlada, enfermedad cerebrovascular y arterial periférica, insuficiencia cardiaca, renal o hepática graves, diabetes, lactancia, alergias graves, ulcus péptico, esofagitis, dermopatías generalizadas (parches), patología nasosinusal (spray), patología oral (parches y comprimidos, hipertiroidismo.

EFECTOS ADVERSOS:

1. **Efectos locales**: dependen del tipo de preparado

2. **Efectos generales:** Gastrointestinales (náuseas, hipo, epigastralgia, flatulencia) SNC (cefalea, mareos, alteraciones del sueño), cardiovasculares (taquicardia, hipertensión, cardiopatía isquémica) otros: artromialgias, dismenorrea, sudoración, parestesias…

NUEVAS PERSPECTIVAS EN TSN

1. Terapia Sustitutiva con nicotina a dosis altas

Basada en la obtención de un mayor porcentaje de sustitución con respecto a los niveles de nicotinemia previos al cese (80-100 % frente al 35-65% conseguido con terapia convencional). Se puede alcanzar bien mediante el incremento de dosis con un preparado o bien mediante la combinación de diferentes preparados (ej: parches +chicles o comprimidos). Puede indicarse en pacientes reincidentes con alto nivel de dependencia. Aunque los ensayos disponibles demuestran que es una terapia segura debe procurarse monitorización bioquímica con determinación de nicotinemia o cotinina para evitar riesgos de sobredosificación.

2. TSN en la reducción de consumo como paso previo a la cesación completa.

Representa una nueva estrategia que pretende ampliar la población subsudaria de tratamiento eficaz. Va dirigido a sujetos que desean dejar de fumar pero que no se sienten capaces de un cese inmediato y completo y también a aquellos que no se plantean dejar de fumar pero que podrían aceptar un cambio menos radical. Conceptualmente la reducción es progresiva (1-2 cigarrillos cada 2-3 días) se acompaña de TSN (generalmente chicles o comprimidos para chupar y debe conseguir eliminar al menos un 50% del consumo basal durante un mínimo de 4 meses. Diversos estudios respaldan este planteamiento y se le augura un futuro muy prometedor

BUPROPIÓN SR

PRESENTACIÓN:

Comprimidos no fraccionables de 150 mg de bupropión de liberación sostenida.

MECANISMOS DE ACCIÓN:

Se postula que el mecanismo por el cual bupropión es útil para ayudar a dejar de fumar depende de su capacidad para inhibir la recaptación de dopamina y noradrenalina (neurotransmisores implicados en los circuitos de recompensa y abstinencia del tabaco) y para antagonizar de forma no competitiva los receptores nicotínicos (reduciendo así las propiedades reforzadoras de la nicotina). Debe destacarse también la acción de algunos metabolitos de bupropión sobre la cesación tabáquica.

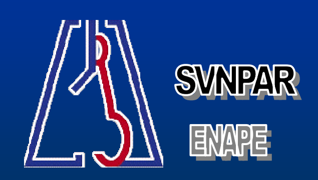
ESTUDIOS DE EFICACIA:

Se resumen en la tabla siguiente:

Estudio	Año	Población N.grupo	Duración (semanas)	% abstinentes a los 6 meses			% abstinentes a los 12 meses		
				Bupropion	Placebo	p	Buropion	Placebo	p
Hurí	1997	615. Gral	7	**26.9**	15.7	0.02	**23.1**	12.4	0.01
Joremby	1999	893. Gral	9	**34.8**	18.8	<0.001	**30.3**	15.6	<0.001
Tashkin	2001	404 EPOC	12	**23**	16	0.07	**-**	-	-
Tonstad	2003	629 ECV*	7	**34**	12	<0.001	**27**	12	<0.001
Aubin	2004	509. Gral	7	**31**	16	<0.0005	**-**	-	-
Dalsgareth	2004	336. Sanitarios	7	**24**	10	<0.001	**-**	-	-
Wagena	2005	255. EPOC	12	**30.2**	19.2	0.09	**-**	-	-

* ECV: enfermedad Cardiovascular

Según la última revisión del grupo Cochrane 4,5 se estima que los estudios de bupropión frente a placebo indican una Odds ratio [OR] **1.94**, 95% [CI] 1.72 to 2.19). Siempre se recomienda apoyo psico-conductual asociado y seguimiento clínico.Bupropión también ha demostrado eficacia en la prevención de recaídas.Es eficaz en el control de la ganancia de peso durante el proceso de deshabituación. En mujeres con antecedentes de depresión puede ser una opción especialmente interesante



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pauta estándar: 1 comprimido de 150 mg de bupropión SR una vez al día (preferiblemente por las mañanas para prevenir insomnio) durante 6 días. Posteriormente 1 comprimido de bupropión dos veces al día con un mínimo de separación de 8 horas entre las dosis (evitar tomar inmediatamente antes de dormir para evitar insomnio)

Fecha de abandono: A lo largo de la segunda semana de tratamiento. Duración del tratamiento: 7 a 9 semanas. Tratamientos mas prolongados pueden reducir el riego de recaídas. Puede considerarse una supresión gradual los últimos días de tratamiento. Los comprimidos no deben fraccionarse

INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

La única indicación de bupropión SR en España es la ayuda para dejar de fumar en sujetos motivados.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a Bupropión o excipientes
- Trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones.
- Tumor de SNC.
- Pacientes en proceso de deshabituación alcohólica o de retirada de benzodiacepinas o análogos
- Anorexia nerviosa o bulimia (actuales o previos).
- Cirrosis hepática grave.
- Uso concomitante (IMAO) en los 14 días previos al inicio de bupropión.
- Antecedentes de trastorno bipolar.
- Embarazo. Aunque aparece como contraindicación en la ficha técnica del producto, y existen algunos resultados discordantes, estudios recientes apoyan su seguridad durante el embarazo. Debería valorarse individualmente el riesgo-beneficio.

Precauciones:

Reducción de la dosis (150 mg/día por las mañanas durante todo el tratamiento) o incluso suspensión de bupropión: - Ancianos - Insuficiencia hepática o renal - Diabéticos en tratamiento con Insulina o antidiabéticos orales - Individuos de bajo peso - Riesgo de interacción farmacológica o tóxica:

EFECTOS ADVERSOS

Convulsiones: Es el más temido pero muy improbable (menos de 1/1000), mas aún si se prescribe siguiendo las recomendaciones de ficha técnica y llevando a cabo un seguimiento clínico correcto.

Sequedad de boca Insomnio Otros: temblores, erupción cutánea, HTA (mayor si se asocia a TSN), cefalea, reacciones aléRgicas, enfermedad del suero like.. otros

VARENICLINA

COMPOSICIÓN: TARTRATO DE VARENICLINA (CHAMPIX®)

PRESENTACIONES

Envase de inicio para 14 días: 1 blister que contiene 11 comp. recubiertos de 0.5 mg (color azul) y otro blister con 14 comp. de 1 mg (color blanco).

Envase de mantenimiento o segui-miento: contiene comp. de 1mg en cajas de 28 o 56 comp. También existe una presentación de 56 comp de 0.5 mg para sujetos en los que se recomienda dosis reducida.

MECANISMO DE ACCIÓN

Vareniclina es un agonista parcial selectivo de los receptores neuronales nicotínicos de la acetilcolina alfa4beta2. Teóricamente, el efecto agonista parcial en pacientes que están dejando de fumar sería lo suficientemente alto como para reducir los síntomas de la abstinencia y a la vez lo suficientemente bajos como para no generar adicción y evitar otros efectos no deseados dependientes de la dosis. Su efecto antagonista hace que en caso de recaída, el paciente no experimente los refuerzos positivos de la nicotina debido a que sus receptores están ya bloqueados por el fármaco.

ESTUDIOS DE EFICACIA [6-8]

En 2006 se publican en JAMA dos estudios de diseño y potencia similar, prospectivos en fase III que incluyeron un total de 2045 fumadores adultos. Las tasas de abstinencia del grupo tratado con vareniclina durante 12 semanas y bajo monitorización y seguimiento, según las directrices de asesoramiento de la agencia para la calidad e investigación sanitarias, fueron del 44% a las 12 semanas y del 22.5 % a las 52 semanas. Estos resultados fueron superiores a los obtenidos tanto en el grupo placebo como en el tratado con bupropión. En el mismo número de la revista, el grupo de Tonstad presentan un trabajo en el que los sujetos que habían logrado permanecer abstinentes.

recibiendo vareniclina durante 12 semanas se randomizan de nuevo para recibir 12 semanas de tratamiento adicional con vareniclina o placebo obteniendo mejores tasas de abstinencia con la prolongación de tratamiento (24 semanas de Vareniclina). En la actualidad están en marcha diferentes ensayos en fase IV. Según la valoración de la BMC Public Heath de Canadá (2006), la **Odds Ratio** al año de segumiento en pacientes tratados con vareniclina en relación a placebo es de **2.96 (IC 95%, 2.12-4.12)**, y según la última revisión del grupo de la Cochrane (2007) [8] de **3.22 (IC de 95%,2.43-4.27)**

INDICACIONES Y MODO DE EMPLEO

La única indicación de vareniclina es la ayuda para dejar de fumar en sujetos motivados. La única contraindicación absoluta es la hipersensibilidad frente a vareniclina o excipientes del preparado. Se recomienda precaución y valoración individualizada en las siguientes situaciones: Embarazo (categoría C) y lactancia materna. No se recomienda la prescripción a menores de 18 años.

Posología:

- **Días 1 a 3: 0.5 mg una vez al día (después de desayunar)**
- **Días 4 a 7: 0.5 mg dos veces al día (después de desayunar y de cenar)**
- **Días 8 hasta el final del tratamiento: 1mg dos veces al día**

Fecha de cese: en la segunda semana (días 8 a 14)
Duración del tratamiento: **12 semanas**. A los abstinentes podría ofrecerse prolongación adicional de otras 12 semanas.

Es aconsejable la interrupción progresiva en los últimos días de tratamiento.

Los comprimidos deben tomarse enteros con un vaso de agua. No se altera con las comidas

Puede valorarse reducción de dosis (0.5 mg una o dos veces al día en la fase de seguimiento) en: Insuficiencia renal grave (aclaración de creatinina inferior a 30 ml/min), efectos adversos mal tolerados o ancianos.

SEGURIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

Vareniclina es un fármaco seguro. No requiere modificaciones posológicas en Insuficiencia hepática ni en insuficiencia renal leve o moderada. La interferencia con fármacos es muy escasa aunque en pacientes que toman cimetidina, sobre todo si además tienen insuficiencia renal, debe emplearse con precaución y valorar reducción de dosis. Los efectos secundarios más relevantes son: náuseas (30%), Trastornos del sueño (30%), estreñimiento (8%), flatulencia (6%), cefalea (15-20%) y vómitos (5%). Las náuseas, efecto secundario más frecuente es dosis-dependiente (valorar reducción de dosis), y generalmente poco intensas (sólo un 3% de los pacientes interrumpió el tratamiento por este motivo)

BIBLIOGRAGIA

1. 1. Lopez AD, et al. Tobacco Control. 1994;3:242-247. 2. Shafey O, et al (eds). Tobacco Control Country Profiles 2003, American Cancer Society; 2003; Atlanta, Georgia. Available at: http://www.who.int/tobacco/global_data/country_profiles/en/. Accessed June 2006.

2. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G.. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. The Cochrane Collaboration Database Syst Rev 2004 (3) Art. No.: CD000146.

3. Jiménez Ruiz CA, Granda I, Solano S, Carrión F, Romero P, Barrueco M. Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo. Arch Bronconeumol 2003; 39: 514-23.

4. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. The Cochrane Collaboration. 2007. Antidepressants for smoking cessation. Art. No.: CD000031

5. Barrueco M, Hernández Mezquita MA, Torrecilla M. Manual de Prevención y Tratamiento del tabaquismo 3ª edición. Ergon. Madrid 2006 ISBN: 84-8473-500-1

6. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:56-63.

7. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:47-55.

8. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007,Issue 1. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858. CD006103.pub2.

9. Fiore MC. Trea¡ting Tobacco use and dependence: an introduction to the US Public Health Service Clinical Practice Guideline. Respir Care 2000; 45: 1196-9.

10. Lancaster T. Stead LF, Silagy CH, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings the Cochrane Library. Br Med J 2000; 321: 355-8